

Гормональные препараты и их антагонисты ч.2



Классификация глюкокортикоидов

I. Для перорального применения –

- *cortizon acetat*, - *hidrocortizon acetat*,
- *prednison*, - *prednisolon*,
- *metilprednisolon*, - *triamcinolonă*,
- *dexametazonă*, - *betametazonă*;

Классификация глюкокортикоидов

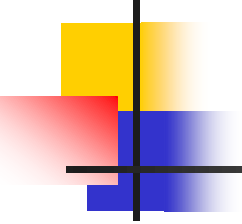


А. Внутривенного введения

- *hidrocortizon hemisuccinat,*
- *prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,*
- *metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,*
- *dexametazonă sodiu fosfat,*
- *betametazonă sodiu fosfat;*

В. Внутримышечного введения

- *hidrocortizon acetat,*
- *prednisolon acetat,*
- *metilprednisolon acetat și ciclopentilpropionat,*
- *triamcinolonă acetamid,*
- *plus cele pentru administrarea intravenoasă*



Классификация глюкокортикоидов

III. Для местного применения

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

hidrocortizon,

prednisolon,

■ *flumetazonă,*

fluocortolon,

■ *fluocinolonă acetonid,*

mometazonă,

■ *budesonidă,*

beclometazonă,

■ *Fluticazonă*

mazipredon,

■ *clobetazol,*

galometazonă;

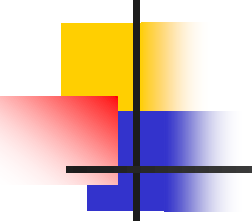
IV. ингаляционные

■ *beclometazonă,*

budesonidă,

■ *flunisolidă*

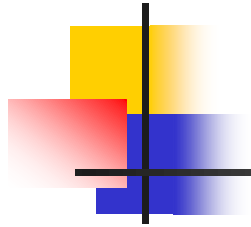
fluticazonă.



По длительности действия

- **короткого** – $T_{0,5}$ в плазме $\approx 90-120$ min., $T_{0,5}$ биологический – 8-12 ore:
– *cortizon*, - *hidrocortizon*;
- **среднего** – $T_{0,5}$ в плазме ≈ 200 min., $T_{0,5}$ биологический – 12-36 ore
– *prednison*, - *prednisolon*,
- *metilprednisolon*, - *triamcinolonă*;
- **длительного** – $T_{0,5}$ в плазме > 300 min., $T_{0,5}$ биологический – 36-54 ore :
- *dexametazonă*, - *betametazonă*

По активности (по силе действия)



A. НИЗКО АКТИВНЫЕ (единица активности=20-25 mg);

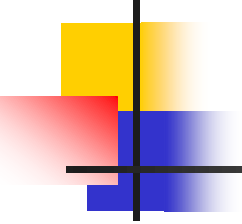
- cortizon, hidro cortizon

B. АКТИВНЫЕ – (единица активности = 4-5 mg);

- prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă

C. ОЧЕНЬ АКТИВНЫЕ (единица активности=0,5-0,75 mg).

- dexametazonă, betametazonă

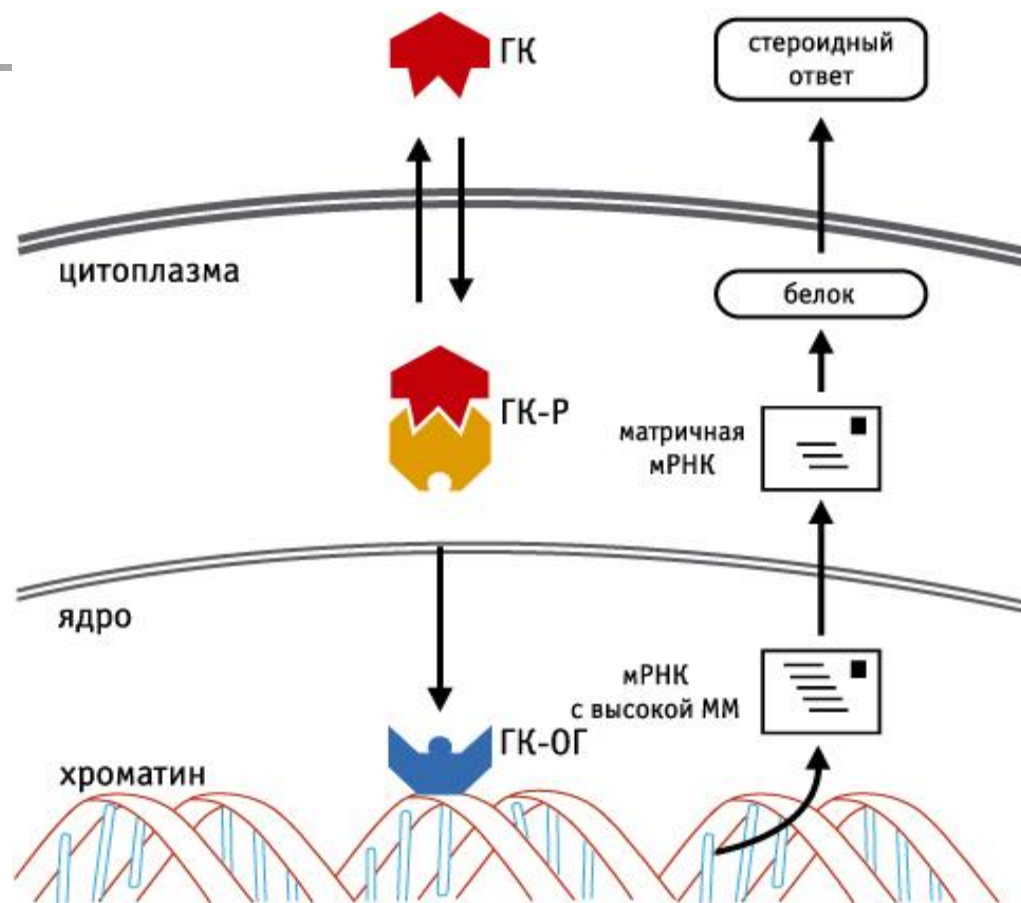


По соотношению противовоспалительного и минералокортикоидному эффекту.

- Противовоспалительный/минералокортикоидный
(1:1) - cortizon, hidro cortizon;
- Противовоспалительный выражен/минералокорти-
коидный слабый(3-5:1)
- prednison, prednisolon, metilprednisolon;
- Противовоспалительный сильный/ минералокор-
тикоидный практически отсутствует(30:1)
- triamcinolonă, dexametazonă, betametazonă.

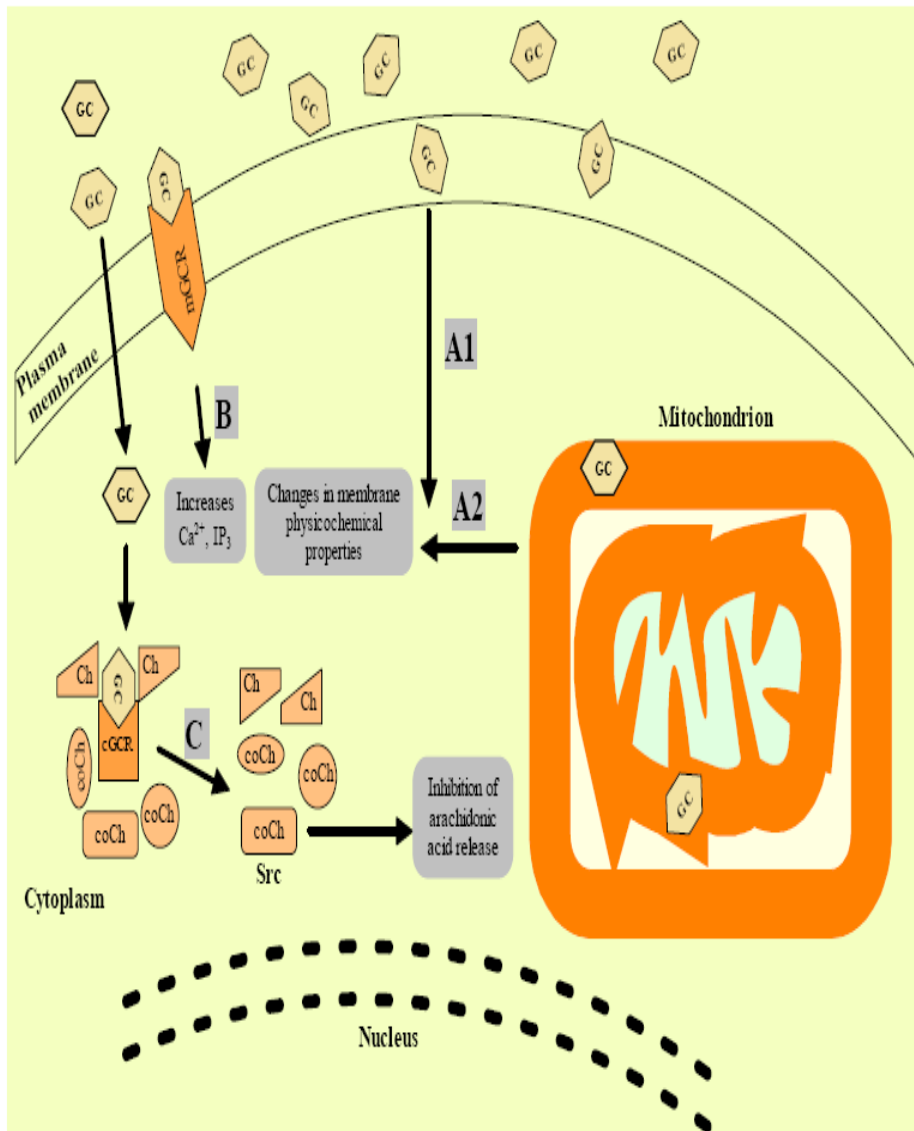
Геномный механизм действия глюкокортикоидов (ответственные за более медленные эффекты)

Стероидные — относительно легко проникают внутри клетки где взаимодействуют с цитозольными рецепторами и далее проникают в ядро с изменением синтеза нуклеиновых кислот, белков или экспрессией или депрессией генов ответственные за длительные изменения метаболизма.



ГК — глюкокортикоиды
ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов
ГК-ОГ — глюкокортикоид – отвечающий ген
ММ — молекулярная масса

Негеномный механизм действия глюкокортикоидов (ответственные за быстрые эффекты)



Негеномные механизмы:

Глюкокортикоидные гормоны могут действовать:

1) оказывать неспецифическое действие в цитоплазме или мембране митохондрий (нарушая транспорт протонов и катионов) (A1 и A2);

2) путем связывания с рецептором мембраны с последующим увеличением инозитолтрифосфата (IP_3) и внутриклеточного Ca^{2+} (B);

3) ингибирование синтеза арахидоновой кислоты и простагландинов с помощью ко-кофакторов, высвобождаемых из белкового комплекса после связывания гормонов с цитозольными рецепторами (C).

Показания глюкокортикоидов

- с заместительной целью :

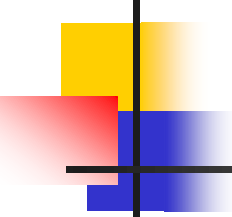
- *Острая надпочечниковая недостаточность*
- *Хроническая надпочечниковая недостаточность;*

- с супрессивной целью:

- *Врожденная дисфункция (гиперплазия) надпочечников;*

- с диагностической целью:

- *Диагностика и дифференциальный диагноз синдрома Кушинг.*



С фармакодинамической целью

А. Ревматические заболевания

■ 1. системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы):

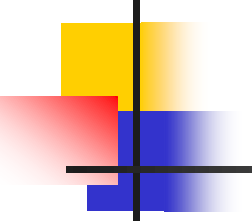
- *системная красная волчанка;*
- *узловой полиартрит*
- *полимиозит;*

2. Заболевания суставов

- *ревматоидный артрит;*
- *ревматический полиартрит;*
- *обострение подагрического артрита;*
- *тендиниты*
- *деформирующий артроз*
- *бурситы*

■ В. Заболевания почек

- *гломерулонефрит;*
- *нефротический синдром;*
- *локальный гломерулосклероз;*



С фармакодинамической целью

■ С. Заболевания печени и ЖКТ

- *Хронический активный гепатит,*
- *Подострый некроз печени;*
- *Алкогольный гепатит (тяжелые формы);*
- *Цирроз печени;*
- *Неспецифический язвенный колит; болезнь Крона;*

■ D. Заболевания глаз

- *иридоциклиты;*
- *ириты,*
- *неврит зрительного нерва;*
- *конъюнктивиты;*

С фармакодинамической целью

■ Е. Аллергические заболевания

- Анафилактический шок;
- астматический статус
- тяжелые формы БА
- Отек Квинке;
- аллергия на лекарства;
- Дерматиты и дерматозы (тяжелые формы);
- Аллергический ринит (тяжелые формы)

■ Ф. Опухоли

- острый лимфолейкоз;
- злокачественные лимфомы;

■ Г. Другие патологические состояния

- Дерматиты различного генеза; отек мозга; шоковые состояния,
- Тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура etc.);
- Гемолитическая анемия; травмы спинного мозга;
- саркоидоз; преждевременные роды; трансплантация органов.

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Всасывание.

- **Хорошо всасываются из ЖКТ (системные препараты)**
- **Пища снижает скорость всасывания но не степень всасывания.**
- **Проникают через мембраны и барьеры, в том числе ГЭНЦ и плаценту**
- **Максимальная концентрация через 0,5-1,5 ч.**
- **Соли гемисукцинатб хлоргидрат и фосфат – в/в обладают быстрым и более коротким действиемба если в/м эффект через 1-2 ч.**
- **Ацетаты и ацетониды - эффект через 24-48 ч., максимальный эффект через 4-8 дней и длительностью действия до 4 недель.**
- **Местные глюкокортикоиды (на кожу, конъюнктивальный мешок, ингаляционно) при нанесении на обширные поверхности и в высоких концентрациях могут всасываться, вызывая системные эффекты, в том числе угнетение коры надпочечников.**

Фармакокинетика глюкокортикоидов.

Распределение.

- **Природные глюкокортикоиды в крови на 90-97% связаны с белками, 80% с транскортином, 10% с альбумином, который имеет низкое сродство, но обладает высокой способностью.**
- **Уровни транскортина повышаются при беременности, приеме эстрогенов, гипертиреозе, но снижаются при гипотиреозе, гипопротеинемии, генетических дефектах.**
- **Синтетические глюкокортикоиды соединяются с белками 60% и практически только с альбумином, свободная фракция - 40%**
- **Синтетические глюкокортикоиды более длительно находятся в крови и тканях, подавляя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему по принципу отрицательной обратной связи.**
- **Проникновение через плаценту зависит от фермента 11-бета-гидрогеназы, который превращает активную форму глюкокортикоидов в неактивную:**
- **Гидрокортизон превращается около 67%, преднизолон - 51%, декса- и бетаметазон - 2-3%.**

Фармакокинетика ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ.

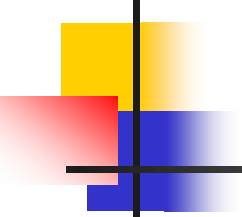
Метаболизм.

- метаболизируется в печени и других органах путем восстановления и конъюгации
- Кортизон и пролекарство преднизон активируются в гидрокортизон и преднизолон.
- Синтетические глюкокортикоиды инактивируются медленнее, чем естественные.
- Частота введения 4 раза в день для гидрокортизона, 2-3 раза в день для преднизона, преднизолона, метилпреднизолона и один раз в день для триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона.

Выведение.

Глюкокортикоиды выводятся с мочой в виде метаболитов.

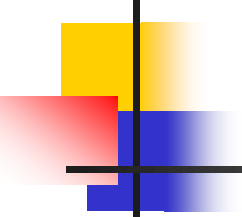
Побочные эффекты глюкокортикоидов.

- 
-
- **Отеки (задержка натрия и воды, ↑ОЦК);**
 - **гипокалиемиия;**
 - **гипергликемия (стероидный диабет);**
 - **остеопороз (патологические переломы ребер, позвоночника);**
 - **Асептические некрозы сосудов;**
 - **миопатии; васкулиты;**
 - **Генерализация или обострение хронической инфекции;**

Побочные эффекты глюкокортикоидов.

- **Феномен отдачи (hipocorticism acut);**
- **Синдром отмены;**
- **Язва желудка и 12-ой кишки;**
- **Атрофия кожи, стрии, экимозы, кровоподтеки;**
- **Возбуждение, бессноица, неврологические и психические нарушения;**
- **Кортизоновая глаукома; стероидная катаракта;**
- **Ятрогенный синдром Кушинга (луноподобное лицо);**

Классификация препаратов эстрогенов



■ Природные :

- estron - estriol
- estradiol și eterii săi (dipropionat, benzoat, undecilat, enantat, valerat);

■ Полусинтетические стероидной структуры:

- etinilestradiol - mestranol

■ Нестероидные синтетические:

- hexestrol (sinestrol) - dietilstilbestrol
- benzeestrol - megestrol.

■ Комбинированные препараты

- ciclo-proghinova (estradiol valerat+norgestrel);
- climen (estradiol valerat + ciproteron acetat);
- ginodian-depo (estradiol valerat + prasteron enantat);
- divina și divitren (estradiol valerat + medroxiprogesteron acetat)

Эстрогены

Специфические эффекты

Влияние на развитие половых органов

- стимулируют пролиферацию и развитие матки, влагалища и молочных желез.
- инициируют и поддерживают пролиферацию слизистой оболочки матки,
- вызывает обильную водную секрецию эндоцервикальных желез
- способствуют созреванию эпителия влагалища.
- Эстрогены вместе с гестагенами способствуют десквамации эпителия эндометрия и наступлению менструации (нормальное кровотечение).
- Способствуют развитию стромы и протоков молочных желез,
- В сочетании с гестагенами они подготавливают половые пути и молочные железы к беременности.

Эстрогены

Влияние на развитие вторичных половых признаков:

- созревание половых органов
- Развитие вторичных половых признаков
- определяет женское сексуальное поведение и характерные признаки
- распределение жировой ткани по женскому типу
- рост волос по женскому типу.
- обеспечение пигментации кожи (область сосков и половых органов).
- ускорение роста и закрытия трубчатых костных эпифизов.
- регуляция секреции гипоталамического гонадорелина и аденогипофизарного ФСГ.
- индукция синтеза гестагенных рецепторов и влияние на либидо.

Эстрогены

неспецифические эффекты

I. Метаболические эффекты.

- стимулирование синтеза ферментов и факторов роста,
- оказывает влияние на выработку и активность многих белков в организме.
- в печени ↑ концентрацию транскортина, глобулинов связывающих тироксин и половые гормоны, трансферрина.
- ↑ количество связанного тироксина, эстрогена, тестостерона
- увеличение сидеремии, количества железа и меди, ангиотензиногена
- ↑ количество ЛПВП и триглицеридов,
- ↓ ЛПНП и концентрацию холестерина.
- Повышение выхода внутрисосудистой жидкости во внеклеточную, что способствует развитию отеков.
- компенсаторная задержка воды и натрия в почках .

Показания эстрогенов

А. С заместительной целью:

- Первичный гипогонадизм
- гипопитуитаризм синдром Turner
- Климактерический период
- олиго — и аменорея
- остеопороз

В. С супрессивной целью:

- Гипертрофия и рак предстательной железы, в том числе с метастазами;
- Аменорея и гирсутизм при избыточной секреции андрогенов;
- Ингибировании лактации в послеродовом периоде;
- Дисменорея неясной этиологии;
- Маточные дисфункциональные кровотечения;

С. Как противозачаточные:

Побочные эффекты эстрогенов

- **диспептические нарушения** – тошнота, анорексия или повышение массы тела, диарея;
 - **Нарушения функции печени** – транзиторное повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, образование желчных камней, желтуха,
 - **Сердечно-сосудистые** – повышение АД, отеки.
 - **Тромбоэмболические нарушения** – тромбозы, тромбозы в том числе легочной артерии, нарушения мозгового и коронарного кровообращения.
 - **Неврологические нарушения** – головные боли, раздражительность, депрессия, нарушения сна, апатия, адинамия.
 - **Половые ПЭ** –
- У Ж** - периодические маточные кровотечения или нерегулярные межменструальные кровотечения, напряженность молочных желез, изменение либидо, кандидоз влагалища, патологическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия.
- У М** - гинекомастия, снижение либидо, атрофия яичек.
- Тератогенные эффекты** – мальформации сердца и конечностей.



Классификация гестагенов

1. Прородные : *progesteron*

2. полусинтетические:

А) Аналоги прогестерона (*derivați de pregnan*)

- *hidroxiprogesteron* – *medroxiprogesteron*
- *megestrol*

В) Аналоги тестостерона (*derivați de estran*)

- *etisteron* - *desogestrel*
- *noretisteron* - *noretinodrel*
- *levonorgestrel* – *alilestradiol*

Гестагены - эффекты

А. специфические (hormonale) В. неспецифические (nehormonale).

Эффекты гестагенного типа

- трансформация эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную.
- усиливают секреторную активность трубочек с образованием секрета, богатого гликогеном.
- создают условия для имплантации.
- разжижают цервикальную слизь
- способствуют миграции яйцеклетки путем образования децидуальных клеток.
- способствуют сохранению беременности
- предотвращают стимулирующее действие окситоцина на матку.
- способствуют развитию альвеолярных клеток, долек и ацинусов молочной железы.

Гестагенны



Другие эффекты.

антиэстрогенное действие:

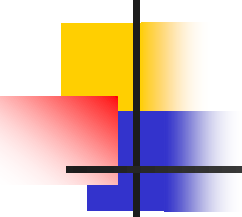
- а) предотвращение эстрогенной стимуляции пролиферации клеток**
 - б) уменьшение стимуляции дифференцировки клеток.**
 - в) уменьшение пролиферации эндометрия и секреции эндоцервикальных желез,**
 - г) уменьшение трансформации вагинального эпителия.**
 - д) подавление роста фолликулов и овуляцию.**
- андрогенное действие (experimental).**

Гестагены

Метаболические эффекты

- а) повышение уровня базального инсулина**
- б) увеличивают реакцию инсулина на содержание глюкозы в крови**
- в) существенно не влияют на толерантность к углеводам.**
- г) способствуют действия инсулина накопления глуткогена в печени**
- д) стимуляция липопротеин липазы и отложение жира**
- е) снижение уровня ЛПВП.**
- г) могут снизить концентрацию в крови ряда аминокислот**
- h) увеличивают выведение азота с мочой.**
- к) уменьшают реабсорбцию натрия за счет антагонизма с альдостероном в почечных канальцах (дистальных и собирательных) (например, при беременности).**
- л) повышают чувствительность дыхательного центра к углекислому газу**

Гестагены - показания



А. С заместительной целью:

- Функциональные маточные кровотечения
- Угроза выкидыша или выкидыш;
- Климактерический период (asociați cu estrogenii);
- бесплодие;
- аменорея

В. С супрессивной целью:

- Рак эндометрия;
- Рак молочных желез;
- Рак почек
- эндометриозы; дисменорея.

С. Как противозачаточные:

Д. С диагностической целью: - тестирование секреции эстрогенов.

Побочные эффекты гестагенов

1. прогестерон:

- Задержка воды и натрия и отеки,
- Вирилизация плода, множественный фиброматоз

2. Синтетические гестагены:

- **Диспептические нарушения:** тошнота, рвота, эпигастралгии, желтуха;
- **Неврологические нарушения:** головные боли, раздражительность, депрессивные состояния;
- **Андрогенные и анаболические симптомы:** вирилизация женского плода и мальформации половых органов (при использовании во время беременности), повышение массы тела;
- **Нарушения гемостаза:** флебиты и тромбофлебиты с нарушениями регионарного кровообращения (коронарного, мозгового etc.);
- **Метаболические нарушения:** гиперхолестеринемия (снижение ЛПВП);
- **ССС нарушения:** повышены АД
- **Разные:** себорея, акне, маточные кровотечения, аменорея.

Классификация андрогенов

- **природные :**

- *testosteron* - *dihidrotestosteron*

- **полусинтетические:**

- а) Эфиры тестостерона:**

- acetat, propionat, fenilpropionat, enantat,*
decanoat, undecilat, izocaproat

- б) Для приема внутрь:**

- *metiltestosteron* - *mesteroloc*)

- с) Комбинированные препараты:**

- *testenat,* - *sustanon-250,*

Препараты андрогенов

- **А. специфические (hormonale sau virilizante)**
- **В. анаболические.**

А. специфические

- **созревание половых органов, развитие наружных половых органов и предстательной железы**
- **развитие вторичных половых признаков**
- **сексуальное поведение мужчин**
- **мужское развитие мышц,**
- **рост и распределение волос,**
- **Развитие мужских характеристик голоса**
- **рост костей в длину с последующим закрытием эпифизов**
- **усиление секреторной активности сальных желез (появление угрей).**

Препараты андрогенов

Анаболические эффекты.

- Усиление синтеза белков с задержкой азота и снижением распада аминокислот.
- задержка калия и фосфатов
- усиление белкового анаболизма (в поперечно-полосатых мышцах и костях)
- увеличение мышечной массы, особенно в связи с физическими упражнениями
- интенсификация синтеза белкового матрикса → накопление кальция в костях.
- снижение чувствительности к паратгормону
- закрытие эпифизарных зон роста костей.
- стимуляция кроветворения, особенно эритропоэза (образование эритропоэтина)
- отложение гликогена в мышцах,
- повышение толерантности к углеводам у диабетиков,
- стимулирует секрецию сальных желез,
- способствуют задержки натрия и воды,
- Способствуют реабсорбции кальция в кишечнике.

Препараты андрогенов

Показания

- гипогонадизм (prepubertar, secundar);
- Заместительная терапия при эндокринных заболеваниях (Addison, Itenco- Cuşing, diabetul zaharat);
- Функциональные маточные кровотечения у женщин после 45 лет без опухоли;
- Климактерические нарушения (când sunt contraindicaţi estrogenii);
- Гормонально-зависимые опухоли яичников и молочных желез;
- остеопороз;
- Алпастические и гемолитические анемии;
- эндометриоз (simptomatic);
- Как анаболики.

Препараты андрогенов

побочные эффекты

У женщин:

- Симптомы вирилизации (акне, гирсутизм, изменение голоса, повышение либидо, нарушения менструального цикла, аменорея, гипертрофия клитора, развитие мышц, временное или диффузное облысение);
- вирилизация женского плода у беременных;

***у девочек первых лет жизни:**

- глубокие изменения в созревании нервных центров, которые контролируют и регулируют физиологическое половое развитие.

У мужчин:

- приапизм, снижение сперматогенеза, сексуальная стимуляция, гипертрофия простаты, гинекомастия,
- у пожилых мужчин - гипертрофия простаты.

***у мальчиков:**

- гинекомастия, раннее половое развитие, остановка роста.

***другие ПЭ:**

- задержка натрия и воды с отеком и возможным ухудшением сердечной недостаточности, цирроза печени и т. д.,
- гиперкальциемия, гипербилирубинемия и желтуха,
- опухоли печени.

Противозачаточные препараты

Классификация

I. Эстроген-гестагенные препараты:

- **А. монофазные**

- minulen, femulen (etinilestradiol+gestoden);
- microginon, ovidon, rigevidon, minisiston (etinilestradiol + levonorgestrel);
- nonovlon (etinilestradiol+ noretisteron);
- lofemenal (etiniestradiol + norgestrel).

- **В. двух фазные:**

- anteovin (etinilestradiol + levonorgestrel)
- neo-eunormin (etinilestradiol + clomadinon)

- **С. Трех фазные:**

- tricvilar, triziston, triregol (etinilestradiol + levonorgestrel)
- trinovum, sinfazic (etinilestradiol + noretisteron)

Противозачаточные препараты

II. Эстроген содержащие

- - Etinilestradiol, dietilstilbestrol, estrogeni conjugați

III. Гестаген содержащие

Пероральные - **Linestrenol (excluton), Norgestrel (aret)**

Депо-препараты - **Medroxiprogesteron (depo-provera)**

Посткоитальные - **Levonogestrel (postinor)**

Подкожные импланты - **Levonogestrel (norplant)**

Внутриматочные импланты - **Levonogestrel (mirena)**

IV. Влагалищные противозачаточные препараты

- **Benzalconiu clorid (farmatex)**
- **Nonoxinol (conceptrol, sterelin, patentex oval)**

Противозачаточные препараты

Механизм действия.

- **Эстроген-гестагенные:**

- А) угнетают функцию гипофиза с ↓ пиков гормонов (гонадотропинов) → угнетении овуляции (preponderent prin componentul estrogenic și mai puțin a celui progestativ)
- Б) изменяют свойства эндометрия → препятствует имплантации зародыша.

- **Гестагенные:**

- А) изменение свойств слизи (химические, физико-химические, реологические) → ↑ **ВЯЗКОСТИ СЛИЗИ** с нарушением пенетрации сперматозоидов и изменением моторики Фаллопиевых трубочек
- Б) изменение свойств эндометрия с нарушением имплантации зародыша

- **Эстрогенные:**

- Быстрая эксфолиация эндометрия при использовании сразу после полового акта

Эстроген-гестагенные препараты

Монофазные

- Содержат стандартные дозы эстрогена (etinilestradiol) и гестагена (levonorgestrel, desogestrel, gestoden).
- Противозачаточный эффект обусловлен обоими компонентами :
 - Нарушении функции яичников (dezvoltarea foliculului și corpului galben);
 - Гипертрофия шейки матки с изменением свойств слизи

- Двух фазные:

- Содержат стандартные дозы эстрогена и разные дозы гестагена.
- Первые 10 таб содержат стандартную дозу эстрогена и низкую дозу гестагена а следующие 11 таб ту же дозу эстрогена и большую дозу гестагена.

Трех фазные:

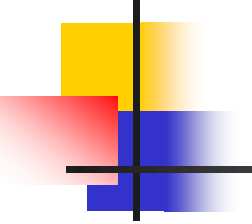
- 3 типа таблеток с одинаковыми или почти одинаковые дозы эстрогена и разные дозы гестагена,
- Содержат более низкие дозы гормонов в соотношении более адекватные цикла, в том числе больше дозы в лютеиновую фазу.

Противозачаточные препараты, содержащие эстрогены

- Содержат большие дозы etinilestradiol (2,5 mg/zi), dietilstilbestrol (50 mg/zi) или конъюгированных эстрогенов (30 mg/zi) применяемые с небольшим интервалом после полового акта.
- Предупреждают имплантацию яйцеклетки за счет эксфолиации эндометрия.

Противозачаточные препараты, содержащие гестагены

- Используют гестагены: **linestrenol, levonorgestrel, noretisteron** в малых дозах.
- Являются альтернативой комбинированных препаратов когда эти противопоказаны (тромбоэмболические осложнения, гипертония, лактация, нарушения обмена веществ).
- Препараты различаются по способу применения (см. классификацию):
 - пероральные (**mini-pills**- как препараты после полового акта),
 - инъекционные (пролонгированные формы короткого или длительного действия),
 - Подкожные импланты (обеспечивает постоянное и низкое выделение прогестина в течение нескольких лет)
 - Внутриматочные (**eliberază lent progestativ**).



Противозачаточные препараты, противопоказания

абсолютные :

- беременность;
 - Локальные опухоли эстроген-зависимые (glandele mamare, endometriul etc.) ;
 - Тромбоэмболические нарушения ;
 - ССС заболевания ;
 - Недиagnostируемые маточные кровотечения ;
 - Тяжелые поражения печени.
- .

относительные:

Нарушения липидного обмена;
СД; ожирение;
Доброкачественные опухоли матки и молочных желез;
Желчнокаменная болезнь;
Почечная недостаточность;
Умеренная печеночная недостаточность;
У женщин после 30 лет с ССС заболеваниями

Противозачаточные препараты, Побочные эффекты

Эстрогенный компонент:

- гастралгия, тошнота, рвота,
- головная боль,
- гипертензия (Na +, задержка H₂O),
- заболевания печени и холестаза, аденомы печени,
- тромбофлебит и тромбоэмболия,
- напряжение груди, отек, маточные кровотечения,
- алопеция, фотосенсибилизация,
- аменорея после длительного приема лекарств.

Гестагенный компонент:

- головная боль, тошнота, рвота,
- менструальное кровотечение,
- напряжение груди;
- прибавка в весе,
- депрессия,
- снижение либидо, акне.

Антигормональные препараты

Антиэстрогены

- clomifen (clostilbegit, clomid) - tamoxifen (tamifen, zitazoniu.)
- toremifen (fareston) - raloxifen - aminoglutetimida
- Anastrozol - letrozol - vorozol - formestan - exemestan

Антигестагены:

- mifepriston (mifegina) - onapriston

Антиандрогены:

- ciproteron acetat (androcur) - flutamid (flucinom, eulexin)
- nilutamid (anandron) - finasterid
- Diane – 35 - Serenoa repens (permixon)

Антикортикоиды:

- metiraponă - aminoglutetimidă - mitotan (lisodren)

Антигормональные препараты

Антитиреоидные: - **tiamazol (mercazolil)**

- **propiltiouracil** - **препараты йода**

Ингибиторы секреции пролактина:

- **bromocriptină (parlodel, serocriptina etc)**

- **lizerid (lizeril)** - **cabergolina** - **pergolid**

Ингибиторы секреции лютеинизирующего (LH):

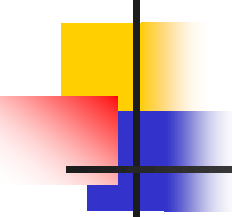
- **megestrol** - **buserelină**

Ингибиторы секреции(FSH și LH): - **danazolul**

Аналоги соматостатина: **octreotid lanreotid**
somatostatină.

Антагонисты альдостерона: - **spironolactonă**

- **eplerenonă**



Антикортикоиды

Классификация

- 1. неселективные ингибиторы синтеза** (gluco-
și mineralocorticoizilor) – metirapona,
aminoglutetimida, ketoconazol, trilastan., mitotan
- 2. Блокаторы рецепторов кортикостероидов:**
глюкокортикоидов – mifepriston;
минералокортикоидов – spironolactona
- 3. Препараты токсического действия**
– mitotan.

Антикортикоиды

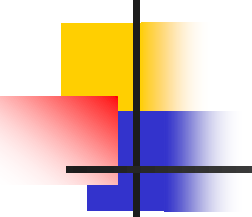
Механизм действия

- **А. Ингибиторы синтеза кортикостероидов** → блокируют гидроксилазы (изоэнзимы цитохрома Р-450) участвующие в синтезе кортикостероидов:
- **В. Цитотоксического действия.**
 - Митотан (diclorodifenil dicloracetat) оказывает селективное токсическое действие на нормальные и опухолевые клетки коркового слоя надпочечников → ↓ концентрации глюкокортикоидов и их метаболитов в крови и моче.
- **С. Блокаторы рецепторов**
 - Mifepristonul в больших дозах блокирует рецепторы глюкокортикоидов → предупреждает ингибирование регуляции по принципу отрицательной обратной связи, → ↑ вторичной секреции эндогенного АКТГ и кортизола.
 - spironolactona, eplerenona блокируют рецепторы альдостерона → устраняют эффекты альдостерона

Антикортикоиды

Показания

- С диагностической целью для тестирования способности аденогипофиза секретировать кортикотропин (metirapon);
- Синдром Кушинга с гиперкортицизмом при опухоли надпочечников или секретирующая эктопический АКТГ (metirapon, aminoglutetimida, mitotan, mifepriston, trilastan);
- Болезнь Кушинга (aminoglutetimida, ketoconazol);
- Опухоль молочных желез у женщин после менопаузы (aminoglutetimida);
- Палиативное лечение рака предстательной железы с метастазами (aminoglutetimida);
- Опухоли, содержащие рецепторы для глюкокортикоидов;
- Первичный и вторичный гиперальдостеронизм (spironolactona).



Классификация антиэстрогенов

А. Модуляторы эстрогенных рецепторов:

- Чистые антагонисты – clomifen (clostilbegit, clomid);
- Селективные модуляторы – tamoxifen (tamifen, zitaziniu), toremifen (fareston), raloxifen;

В. Ингибиторы синтеза эстрогенов:

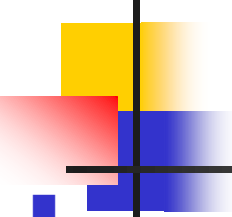
- **неселективные** - aminoglutetimida;
- **селективные**:
 - стероидные - exemestan, formestan;
 - нестероидные - anastrozol, vorozol, letrozol.

Антиэстрогены - показания

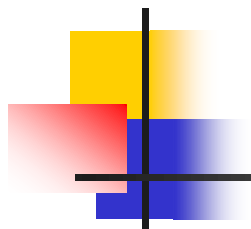
Рак молочных желез у женщин после менопаузы (tamoxifen, toremifen, anastrozol, letrozol, exemestan);

- Рак эндометрия (tamoxifen);
- Рак предстательной железы резистентный к другим препаратам (tamoxifen);
- Меланома содержащая рецепторы эстрогенов (tamoxifen);
- Ановуляторное бесплодие (disfuncția ovarelor – clomifen, tamoxifen);
- Дисфункциональные маточные кровотечения (clomifen);
- Аменорея вторичная, дисгонадопротная или олигометорея (clomifen);
- олигоспермия (clomifen);
- галакторея (clomifen);
- Синдром поликистозных яичников (Stein-Levental) (clomifen);
- Для диагностики гонадотропной функции гипофиза (clomifen);
- остеопороз (raloxifen. tamoxifen);
- Для диагностики гипоталамо-гипофизарной системы у мужчин;
- Антрогенная недостаточность и олигоспермия у мужчин (clomifen);

Антигестагены - эффекты

- 
- Способствуют отторжению яйцеклетки.
 - ↑ синтез простагландинов в миометрий и чувствительности к стимуляторам сокращения матки.
 - Расслабляют шейку матки что способствует отторжению яйцеклетки.
 - Задерживает созревание фолликулов с замедлением овуляции,.
 - ингибирует овуляцию при периодическом (недельном) или постоянном применении.
 - Нарушает секреторное превращение миометрия и вызывает менструацию через несколько дней с продолжительность 1-2 недели.
 - Блокируют рецепторы кортикостероидов (crește АСТН și corticosteroizii în sânge) и андрогенов.

Антигестагены - Показания

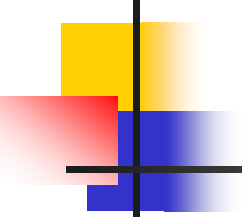


- прерывание беременности в начале или вызывание выкидыша:

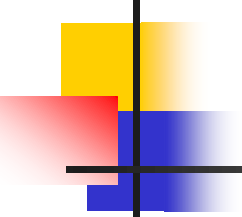
Другие показания:

- эндометриоз
- Миома матки,
- смерть плода в III триместре,
- рак молочных желез и др локализации содержащие рецепторы для гестагенов и кортикостероидов,
- Синдром Кушинга.
- Противозачаточные посткоитальные (mifepriston)

Антиандрогены - классификация

- 
- Физиологические антагонисты – эстрогены, гестагены;
 - Конкурентные антагонисты рецепторов андрогенов – ciproteron acetat (androcur), serenoa repereus (permixon), flutamid (flucinom), nilutamid (anadron), bicalutamid, diane-35, spironolactona;
 - Нарушающие синтез тестостерона и др андрогенов (ингибиторы 5-альфа-редуктазы)
 - finasterid, serenoa repereus (permixon);
 - Ингибиторы гонад (аналоги гонадолиберина)
 - goserelina, buserelina, nafarelina, leuprorelina.

Антиандрогены - показания

- 
- Устранение сексуальных нарушений на фоне гиперсексуальности;
 - Устранение психопатической сексуальности гормонального генеза;
 - гипертрофия, аденома и рак предстательной железы;
 - Идиопатическое преждевременное половое созревание у мальчиков;
 - Предупреждение феноменов вирилизации, гирсутизма, андрогенной аллопеции, тяжелые формы себореи у женщин;
 - Как противозачаточные.